



TITLE:

泌尿器科癌患者における癌化学療法後の白血球減少症にたいする
Muroctasin; MDP-Lys (L 18) (DJ-7041)の白血球回復効果について

AUTHOR(S):

大石, 賢二; 竹内, 秀雄; 吉田, 修; 中川, 清秀; 福山, 拓夫; 岡本, 圭生; 木原, 裕次; ... 永田, 一夫; 林田, 重昭; 越戸, 克和

CITATION:

大石, 賢二 ...[et al]. 泌尿器科癌患者における癌化学療法後の白血球減少症にたいする Muroctasin; MDP-Lys (L 18) (DJ-7041)の白血球回復効果について. 泌尿器科紀要 1989, 35(3): 527-536

ISSUE DATE:

1989-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116453>

RIGHT:

泌尿器科癌患者における癌化学療法後の白血球減少症 にたいする Muroctasin; MDP-Lys (L18) [DJ-7041] の白血球回復効果について

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

大石 賢二, 竹内 秀雄, 吉田 修

国立京都病院泌尿器科 (部長: 中川清秀)

中川 清秀, 福山 拓夫, 岡本 圭生

公立豊岡病院泌尿器科 (部長: 木原裕次)

木原 裕次, 奥野 博, 白波瀬敏明

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

友吉 唯夫, 九嶋麻優美, 神波 照夫

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村寿一教授)

川 村 寿 一, 田 島 和 洋

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 酒徳治三郎教授)

酒徳治三郎, 山本 憲男, 松山 豪泰

山口県中央病院泌尿器科 (部長: 原 好弘)

原 好 弘

総合病院山口赤十字病院泌尿器科 (部長: 永田一夫)

永 田 一 夫

総合病院社会保険徳山中央病院泌尿器科 (部長: 林田重昭)

林 田 重 昭

山口労災病院泌尿器科 (部長: 越戸克和)

越 戸 克 和

RESTORATIVE EFFECT OF MUROCTASIN; MDP-LYS (L18) [DJ-7041] ON LEUKOPENIA OF UROGENITAL CANCER PATIENTS TREATED WITH CHEMOTHERAPY

Kenji OISHI, Hideo TAKEUCHI and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Kyoto University

Kiyohide NAKAGAWA, Takuo FUKUYAMA and Keisei OKAMOTO

From the Department of Urology, Kyoto National Hospital

Yuji KIHARA, Hiroshi OKUNO and Toshiaki SHIRAHASE

From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital

Tadao TOMOYOSHI Mayumi KUSHIMA and Teruo KOUNAMI,

From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

Juichi KAWAMURA and Kazuhiro TAJIMA

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

Jisaburo SAKATOKU, Norio YAMAMOTO and Hideyasu MATSUYAMA

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

Yoshihiro HARA

From the Department of Urology, Yamaguchi Central Hospital

Kazuo NAGATA

From the Department of Urology, Yamaguchi Red Cross Hospital

Shigeaki HAYASHIDA

From the Department of Urology, Tokuyama Central Hospital

Yoshikazu KOSHIDO

From the Department of Urology, Yamaguchi Rosai Hospital

Muroctasin, a derivative of muramyl dipeptide (MDP), increases WBC count through induction of the colony stimulating factor (CSF). This action of muroctasin is useful to treat cancer patients with leukopenia on chemotherapy. Urogenital cancer patients were randomized to either a 50 μ g or 100 μ g dose group of muroctasin when the WBC count dropped below 3,000/cmm in the first cycle of chemotherapy. The patients were then subcutaneously treated with muroctasin once daily for 6 consecutive days, and restoration of their WBC count determined. Out of the 32 patients who were enrolled in the study, 25, 24 and 23 patients were assessed for safety, usefulness and efficacy, respectively. The 100 μ g dose was more effective in restoring the WBC count than the 50 μ g dose based on the evaluation by the physicians. This result was also confirmed when we used the criteria for evaluation of adverse reactions as recommended by the Japanese guidelines for evaluation of efficacy of chemotherapy on solid tumors. Mild fever and reaction at the injection site were noted in 16% (4/25). In conclusion, muroctasin is useful for leukopenia after chemotherapy.

(Acta Urol. Jpn. 35: 527-536, 1989)

Key words: Urogenital cancer, Cancer chemotherapy, Leukopenia, Muroctasin

緒 言

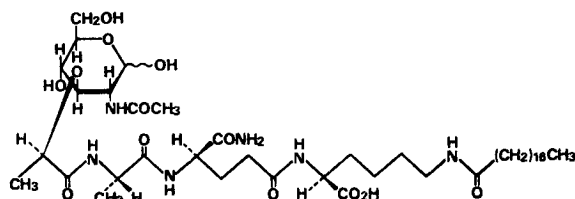
近年の癌化学療法の進歩にはめざましいものがある。泌尿器科領域においては、特に胚細胞癌においていわゆる集学的治療を適切に行うことにより、進行した時期にあっても根治が期待できるようになった¹⁾。また尿路上皮の移行上皮癌においても新しい多剤併用化学療法が試みられ²⁾、今後根治を目指してより優れた化学療法と、より効果的な集学的治療法の開発が望まれている。しかし癌の集学的治療法においては今後とも化学療法が主要な位置を占めるものと思われる。

化学療法を行うに際してつねに考慮しなければならないのが抗癌剤の免疫監視機構にたいする影響である³⁾。免疫監視機構にたいする影響のうち悪性新生物にたいする免疫反応の低下は抗癌剤の主作用によって補完されるが、感染防御機構における抗癌剤の悪影響はしばしば化学療法剤の用量を減少したり、もしくは化学療法そのものを中止せざるをえないことになる。

ムロクタシンは、ミコバクテリウム属細胞壁の免疫賦活作用を示す最小構造単位であるムラミルジペプチ

ド (MDP) の誘導体である (Fig. 1)。その作用は以下にあげるものが種々証明されている。(1) 細菌感染にたいする非特異的宿主抵抗の増強⁴⁾、(2) この細菌感染にたいする非特異的宿主抵抗の増強はおそらく多核白血球を介しているものであり、また抗生剤の併用によりさらに効果的となること⁵⁾、(3) おそらくマクロファージを刺激してインターロイキン 1 (IL-1) の産生を促し、液性および細胞性免疫反応にたいして補助的に働くこと⁶⁾、(4) マクロファージを刺激してコロニー刺激因子 (CSF) の産生を促し、末梢白血球数を増加させること⁷⁾、(5) 血清オプソニンの一つである C3 や、貪食細胞による細菌貪食作用に関係のあるフィブロネクチンの血中レベルを上げること⁸⁾、(6) 貪食細胞による腫瘍細胞の貪食作用を活性化することなどである⁹⁾。

上記の (4) の作用は、マウスへのサイクロフォスファミド投与または放射線照射による白血球減少にたいしてムロクタシンが回復的に働くことによると報告されている¹⁰⁾。また臨床的にも抗癌剤投与や放射線照射による白血球減少症にたいして回復効果が証明され



MDP-Lys (L18): *muroctasin*

***N*²-[(*N*-acetylmuramoyl)-L-alanyl-D-isoglutaminyl]-*N*⁶-stearoyl-L-lysine**

Fig. 1. ムロクタシンの化学構造

ている³⁾。

今回、われわれは泌尿生殖器癌を有する患者においてあたに行った癌化学療法に際して現れる白血球減少症に対して、ムロクタシンの 50 μg と 100 μg の投与量にて、その白血球数回復効果を比較検討した。なお、本試験は1987年5月より1988年7月までの期間に実施された。

対象および方法

1. 对象

泌尿生殖器癌患者で、癌化学療法施行による白血球減少例で、癌化学療法が開始されて3週間以内に末梢白血球数 3,000/cmm 以下が確認され、その日より2日以内にムロクタシン投与が開始された症例を対象とした。原則として癌化学療法の初回治療例である。年齢が15歳未満または80歳以上、妊婦または妊娠している可能性のある症例、アレルギー既往歴のある症例、DIC、エンドトキシン血症、明かな細菌感染症を有する症例は除外した。

2. 試験薬剤

1パイアル中 ムロクタシン 50 μg または 100 μg
を含有する製剤を用いた。

3. 投与方法

試験薬剤は添付溶解液（注射用蒸留水）に投与時溶解し，1日1回6日間連日皮下に投与した．薬剤の割付はコントローラーが担当し，各群2例ずつ計4例を1組として封筒法により無作為に割り付けた．

4. 併用薬剤

抗癌化学療法剤，白血球数に影響を与える薬剤および輸血は禁止した。しかし，解熱剤または抗菌化学療法剤の予防的使用は認めた。

5. 患者の同意

試験実施にあたり、本人または家族にその内容を十分説明し同意を得た。

6. 検査・観察項目

1) 抗癌剤投与開始前より適宜血算および末梢血塗抹標本を作成し、療法終了時まで白血球（とくに顆粒球）数の推移を十分に観察した。

2) 血算および白血球分画については、癌化学療法開始前、ムロクタシン投与前日および投与第4日目、7日目と14日目を必須とした。

3) 尿検査、血液生化学検査は、投与前および7日を必須とした。

4) 体温，感染症の有無などの臨床症状は連日観察し，特に薬剤投与中はできるだけ詳細に観察した。

7 副作用

試験期間中に発現した随伴症状を含む副作用については、その種類、時期、程度、処置、経過、試験薬剤との因果関係を詳細に記録した。

8. 評価および解析

1) 白血球回復效果

ムロクタシン投与後の白血球数の経時的推移を従来の白血球数回復パターンを参考にして、次の5段階で判定した。

- 1 : 著効
2 : 有効
3 : やや有効
4 : 無効

5:判定不能(投与中止例, 検査不備例, 脱落例等の場合)

2) 概括安全度

副作用、臨床検査成績に基づき、安全性を以下の4段階で判定した。

- 1：副作用・臨床検査値異常変動なし
 - 2：副作用・臨床検査値異常変動を認めたが投与継続可能
 - 3：副作用・臨床検査値異常変動を認めたが処置により投与継続可能
 - 4：副作用・臨床検査値異常変動のため投与中止
- 3) 有用性判定

白血球数回復効果および概括安全度に基づき以下の5段階で判定した。

1：きわめて有用

2：有用

3：やや有用

4：有用性なし

5：判定不能（投与中止例，検査不備例，脱落例などの場合）

なお，症例の取り扱いはいは全施設参加のもとで各症例の割付を伏せたまま協議の上決定した。統計学的解析は計量値についてはt検定，計数値についてはWilcoxon検定， χ^2 -検定を適用した。平均値は平均値±標準誤差（SEM）で表した。

結 果

1. 症例内訳

封筒法による総エントリー数は100 μ g 投与群16例，50 μ g 投与群16例の計32例であった。このうち対象外疾患（肝癌）1例，投与前より腎盂腎炎を合併していた1例，患者拒否により投与がなされなかった1例，癌化学療法剤併用3例，癌化学療法とBRMを併用していた1例，計7例を不適格例として有効性評価，安全性評価から除外した。安全性評価は上記7例を除いた100 μ g 投与群13例，50 μ g 投与群12例の計25例で行った。有用性評価は安全性評価症例のうち癌化学療法から47日後にムロクタシン投与を開始した1例を除いた100 μ g 投与群13例，50 μ g 投与群11例の計24例で行った。さらに白血球数に関する有効性評価は有用性評価症例から，副作用のため3回で投与を中止した1例を除いた100 μ g 投与群13例，50 μ g 投与群10例の計23例で行った。

2. 対象症例の背景

対象症例の背景をTable 1にまとめた。ムロクタシンの有効性に与える影響が大きいと思われる背景因子で，癌化学療法開始前の白血球数，癌化学療法開始からムロクタシン投与開始までの期間，ムロクタシン投与前の白血球数については両群間に有意な差は認められなかった。しかしムロクタシン100 μ g 投与群に，癌化学療法開始前の白血球数が8,000以上の症例や，ムロクタシン投与前の白血球数のより低い症例が多く認められた。癌化学療法からムロクタシン投与開始までの期間がほぼ同様（両群とも約12日間）であることから，たまたま骨髄抑制の強くかかった症例が100 μ g 投与群に多く集まったものと思われた。

3. 効果判定

1) 白血球数回復効果

各主治医が判定した有効性判定は100 μ g 投与群で46.2%，50 μ g 投与群で40.0%の有効率が得られたが両群間に有意差は認められなかった（Table 2）。

2) 概括安全度

副作用は100 μ g 投与群2例，50 μ g 投与群2例計4例に認められた。50 μ g 投与群に投与4日目37.8°Cの発熱，および注射部位に紅斑・腫脹が認められたために，投与を中止した症例が1例あったが，他の3例は注射部位反応だけで，発現率はそれぞれ15.4%，16.7%であり，これらはこれまでの他領域の成績から比べると低いものであった（Table 3）。

3) 有用性判定

有用性は50 μ g 投与群に比べ100 μ g 投与群により高い有用率が得られたが，両群間に有意差は認められなかった（Table 4）。

4. 白血球数へおよぼす効果

100 μ g 投与群，50 μ g 投与群における末梢白血球数の平均値を経時的に示したのがFig. 2である。100 μ g 投与群は骨髄抑制の強くかかった症例が多かったにもかかわらず，4日目ですでに増加しはじめ，その後も50 μ g 投与群に比べ高値で推移し，投与前を初期値とする増加率が高かった。ムロクタシンによる白血球数回復促進効果は100 μ g 投与群で4日目，7日目といった比較的早期に認められているように思われた。

白血球数回復効果の違いは，投与前，4日目，7日目の白血球数を比較することで，より明瞭に観察されると思われたので，その3点における各症例の白血球数をグラフにしたが（Fig. 3），100 μ g 投与群は13例中6例（46.2%）が4日目より回復し始め，7日目には正常範囲内にまで回復する例が多く認められた。一方，50 μ g 投与群は100 μ g 投与群の推移に比べると，白血球数回復促進効果が弱いように思われた。Fig. 4にはムロクタシン投与前の白血球数を100%としたときの4日目の白血球数の増加率を示した。

4日目の50 μ g 投与群では依然減少する症例が多くみられたが，100 μ g 投与群ではむしろ増加する症例が多くみられた。Fig. 5は同様に，投与前の白血球数を100%としたときの7日目の白血球数の増加率を示したが，2群とも7日目には増加例が増えてきているが，100 μ g 投与群は50 μ g 投与群に比べ，回復率の高い症例が多くみられた。

固形がん化学療法効果増強の判定基準による副作用記載様式¹⁾では，白血球数の減少を0～4までグレード分けして取り扱っているため，そのグレードに合わせ，4日目と，7日目における投与前からのグレード

Table 1. 対象症例の背景

	ムロクタシン100 μ g	ムロクタシン50 μ g	検定
解析対象例	13	12	
性別 男	11	10	
女	2	2	X ² : P=0.930
年齢			
~30	3	2	
31~40	0	2	
41~50	1	1	X ² : P=0.755
51~60	2	1	U: P=0.781
61~70	3	3	t: P=0.803
71~80	4	3	
Mean \pm S.E.	56.1 \pm 5.6	54.1 \pm 5.6	
癌腫			
膀胱癌	4	4	
嚢丸腫瘍	3	5	
尿管腫瘍	1	2	X ² : P=0.463
前立腺癌	1	0	
その他	4	1	
PS			
0	4	5	
1	2	4	X ² : P=0.463
2	6	2	U: P=0.166
3	1	1	
4	0	0	
化学療法前白血球数			
~4000	4	2	X ² : P=0.291
4001~6000	4	6	U: P=0.646
6001~8000	2	2	t: P=0.460
8001~	3	0	
Mean \pm S.E.	5842 \pm 618	5242 \pm 419	
化学療法から 投薬までの期間 (日)			
~10	6	5	X ² : P=0.631
11~15	4	1	U: P=0.616
16~20	2	3	t: P=0.634
21~	1	1	
Mean \pm S.E.	11.9 \pm 1.5	12.4 \pm 1.8	
投薬前白血球数			
~1000	2	1	X ² : P=0.118
1001~2000	6	1	U: P=0.081
2001~3000	5	8	t: P=0.095+
Mean \pm S.E.	1881 \pm 188	2373 \pm 208	

X²: カイニ乗検定、U: Wilcoxon検定、t: t検定

Table 2. 有効性判定

投与群	例数	有効性判定				検定
		著効	有効	やや有効	無効	
ムロクタシン100 μ g	13	2	4	5	2	U: P=0.696
		6 (46.2)				
ムロクタシン50 μ g	10	1	3	4	2	
		4 (40.0)				

()内: 構成比%、U: Wilcoxon検定

Table 3. 概括安全度判定

投与群	例数	概括安全度判定				検定
		副作用 なし	副作用あり			
			無処置 継続	処置に て継続	中 止	
ムロクタシン100 μ g	13	11	2	0	0	U: P=0.864
		(84.6)	(15.4)			
ムロクタシン50 μ g	12	10	1	0	1	
		(83.3)	(16.7)			

()内: 構成比%、U: Wilcoxon検定

Table 4. 有用性判定

投与群	例数	有用性判定				検定
		極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	
ムロクタシン100 μ g	13	2 8 (61.5)	6	3	2	U: P=0.983
ムロクタシン50 μ g	11	1 5 (45.5)	4	3	3	

()内: 構成比%, U: Wilcoxon検定

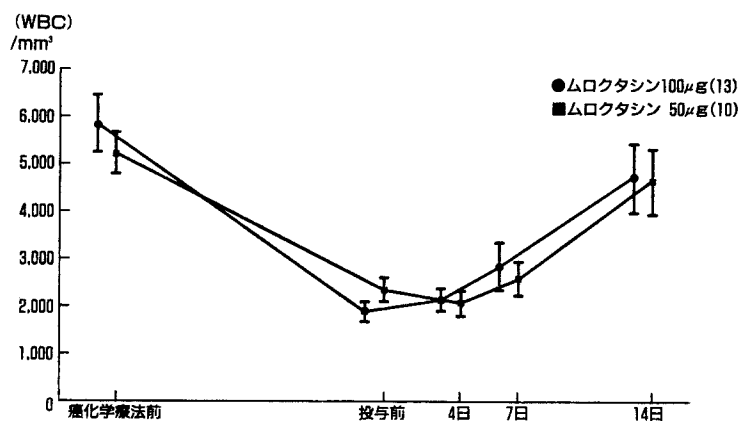


Fig. 2. 白血球数の経時変化 (1)

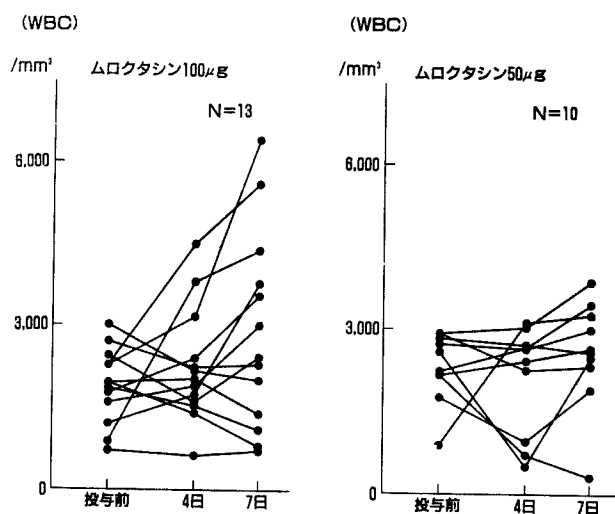


Fig. 3. 白血球数の経時変化 (2)

の改善度を比較検討した。ムロクタシン投与前の白血球数をグレード分けすると、100 μ g投与群に grade 3, 4 の症例が多く両群間に有意差傾向が認められた。ムロクタシン投与前と4日目の白血球数をグレード別

に分け、その改善度を比較したのが Table 5 である。1段階でもグレードの改善がみられたものは100 μ g投与群では13例中5例 (38.5%), 50 μ g投与群では10例中1例 (10%) で、約30%の差がみられた。ま

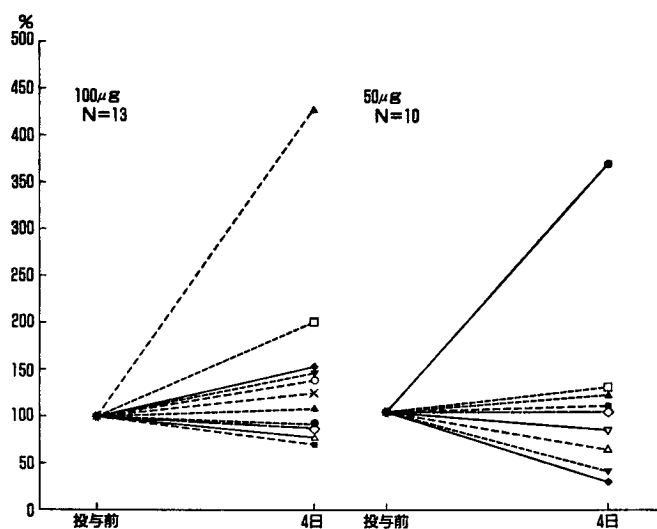


Fig. 4. 白血球数の増加率 (4日)

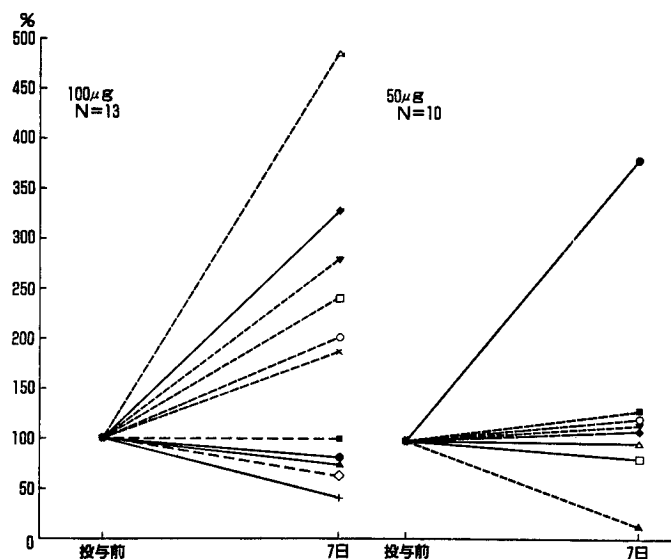


Fig. 5. 白血球数の増加率 (7日)

た, 4日目に 50 μ g 投与群では2段階悪化したものが2例みられたが, 100 μ g 投与群には2段階悪化はみられなかった. さらに7日目における白血球数のグレードの改善度を表したものが Table 6 である. 投与7日目において, 投与前に比べ2段階以上の改善がみられたものが, 100 μ g 投与群では13例中6例(46.2%), 50 μ g 投与群で10例中1例(10%)で, 100 μ g 投与群は2段階以上改善のみられたものが約30%優れていた. また7日目でも投与前に比べ2段階悪化した症例が 50 μ g 投与群に1例認められた.

白血球数分画については, 欠損データがあったため

に, 十分な比較検討が困難であったが, 調べられた範囲では, 好中球, 単球いずれも全白血球数と同様の推移を示した.

考 察

泌尿器科領域のみならず癌の化学療法における副作用としての造血障害, 特に白血球減少は, 感染症の併発, 化学療法の治療スケジュールの遅延を惹起し, その克服は感染症対策のみならず, 抗腫瘍剤の最大限の効果発現に寄与するものと思われる. 最近, 造血因子である種々のコロニー刺激因子 (CSF) の臨床応用も

Table 5. 白血球数のグレード別改善度（4日）

投与群	4段階 改善	3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	変化なし	1段階 悪化	2段階 悪化	例数	検 定
100 μ g	0	1	1	3	6	2	0	13	U: P=0.149 1段階改善以上 に關して X ² : P=0.298
50 μ g	0	1	0	0	6	1	2	10	

U: Wilcoxon検定、X²: 分割表カイニ乗検定

Table 6. 白血球数のグレード別改善度（7日）

投与群	4段階 改善	3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	変化なし	1段階 悪化	2段階 悪化	例数	検 定
100 μ g	1	0	5	0	5	2	0	13	U: P=0.402 X ² : 2段階改善以上 に關して P=0.154
50 μ g	0	1	0	3	4	1	1	10	

U: Wilcoxon検定、X²: 分割表カイニ乗検定

報告されている^{12,13)}が、その実用化までに時間を要するものと思われる。ムロクタシンは細胞壁ペプチドグリカンの免疫賦活作用の研究から発見されたムコペプチドの誘導体であり、冒頭で述べた多彩な生理活性を有する。その白血球増加作用は生体内でのCSFの生産を高めることにより骨髓での造血を促して末梢の白血球数の回復促進作用を示すことが明らかになっている。

また白血球数を増加せしめるのみではなく、白血球の貪食・殺菌能等の白血球機能を高め、広く感染症にたいして宿主の抵抗力を高める作用を有する⁵⁾。今回のムロクタシンの検討では明らかな感染症を有しない症例において、おもに末梢白血球数を指標にしたため、化学療法剤によって白血球の減少した状態における感染症におよぼす影響を明確に結論づけることは困難であると思われた。しかしこの薬剤の薬理作用を考えると、白血球数のみならず、今後は広くその臨床効果を指標にする必要があるものと思われる。

これまでムロクタシンは肺癌領域を中心に臨床治験がすすめられ、癌の種類、抗癌化学療法に違いはある

ものの6日間 100 μ g 以上の投与により白血球数回復効果が報告されている¹⁴⁾。したがって今回は泌尿器科領域の癌化学療法時におけるムロクタシンの白血球数回復効果を検討するとともに、100 μ g 以下の用量の効果もあわせて検討することとした。

末梢白血球数の平均値の比較では投与4日目および7日目ともに、100 μ g 投与群と 50 μ g 投与群との間に白血球数の回復効果については統計学的有意差を認めなかった (Fig. 2)。しかし個々の症例における白血球数を経時的にみると (Fig. 3)、100 μ g 投与群は13例中6例 (46.2%) が4日目より回復しはじめ7日目には正常範囲にまで回復する例が多く認められたが、他方 50 μ g 投与群では 100 μ g 投与群の白血球数回復効果に比べ、その効果は劣っているように思われた。またムロクタシン投与前の白血球数を100%とした時の4日目および7日目の白血球数の回復率をみても (Fig. 4, Fig. 5)、100 μ g 投与群は 50 μ g 投与群に比べ回復率の高い症例が多くみられ、抗癌化学療法時における白血球減少症の改善に対してのムロクタシンの用量は 100 μ g 以上が適切と考えられた。

さらに過去の症例よりヒストリカルコントロールとして年齢, 癌の種類, 化学療法等の背景因子のよく似た症例と白血球数推移を比較した場合でも同様に 100 μ g 以上の投与が妥当と思われた。

ムロクタシン投与中の副作用は, 100 μ g 投与群 2 例, 50 μ g 投与群の 2 例, 計 4 例に認められた。50 μ g 投与群の 1 例は投与 4 日目に 37.8°C の発熱と注射部位に紅斑・腫脹が認められたために主治医の判断にて投与を中止したものであり, 客観的には投与継続が可能であったものと考えられた。残りの副作用症例は注射部位反応のみで, いずれも投与を中止すべき重篤なものは認められなかった。

結 語

泌尿器科癌患者で癌化学療法施行による白血球減少に対するムロクタシンの白血球回復効果を検討し以下の成績を得た。

1) 登録症例は 32 例であり安全性解析の対象 25 例, 有用性解析対象 24 例, 有効解析対象 23 例であった。

2) 白血球数回復促進効果と概括安全度判定に基いた有用率 (有用以上) は 100 μ g 投与群では 61.5%, 50 μ g 投与群では 45.5% であった。

3) 固形がん化学療法効果増強の判定基準による副作用記載様式による白血球減少のグレードは投与 7 日目で 100 μ g 投与群は 13 例中 6 例 (46%), 50 μ g 投与群は 10 例中 1 例 (10%) に 2 段階以上の改善が認められた。

4) 副作用は 25 例中 4 例 (16%) に一過性の発熱および注射部位の紅斑・腫脹が認められたのみであった。

以上の結果よりムロクタシンは癌化学療法による白血球減少からの回復を早めることにより円滑な化学療法を可能にしえるものと考えられ, その目的のためには 1 日 100 μ g 以上の投与が必要であると推察された。

文 献

- 1) 吉田 修, 岡田謙一郎, 飛田収一: 辜丸腫瘍の完全治癒. *Oncologia* 20: 76-84, 1987
- 2) 西尾恭規, 白波瀬敏明, 七里泰正, 羽瀧友則, 松田公志, 西村一男, 飛田収一, 岡田裕作 吉田修: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin および Cisplatin) 療法の経験. 泌尿 紀要 34: 1371-1375, 1988
- 3) Tsubura E, Nomura T, Niitani H, Osamura S, Okawa T, Danaka M, Ota K, Nishikawa H, Masaoka T, Fukuoka M, Horiuchi A, Furuse K, Ito M, Nagai and Takatsuki K:

Restorative activity of muroctasin on leukopenia associated with anticancer treatment. *Arzneim Forsh/Drug Res* 38 (II): 1070-1074, 1988

- 4) Matsumoto M, Otani T, Une T, Osada Y, Ogawa H and Azuma I: Stimulation of nonspecific resistance to infection induced by muramyl dipeptide analogs substituted in the γ -carboxyl group and evaluation of N α -muramyl dipeptide-N α -stearoyllysine. *Infect Immun* 39: 1029-1040, 1983
- 5) Otani T, Une T and Osada Y: Stimulation of non-specific resistance to infection by muroctasin. *Arzneim Forsh/Drug Res* 38 (II): 969-976, 1988
- 6) Akasaki M: Activation of immune responses by muroctasin. *Arzneim • Forsh/Drug Res* 38(II): 976-977, 1988
- 7) Yamaguchi F, Akahane K, Takashi T, Tsukuda W: Production of colony-stimulating factor from macrophages by muroctasin. *a* *Arzneim Forsh/Drug Res* 38 (II): 983-986, 1988
- 8) Endo N, Okuda T, Osada Y and Zen-yoji H: Stimulation of plasma fibronectin production in mice by muroctasin. *Arzneim Forsh/Drug Res* 38(II): 997-998, 1988
- 9) Nagao S, Sato K and Osada Y: Synergistic generation of tumoricidal macrophages by muroctasin and interferon- γ . *Arzneim Forsh /Drug Res* 38(II): 999-1002, 1988
- 10) Nakajima R, Ishida Y, Yamaguchi F and Otani T: Beneficial effect of muroctasin on experimental leukopenia induced by cyclophosphamide or irradiation in mice. *Arzneim Forsh/Drug Res* 38(II): 986-992, 1988
- 11) 古江 尚, 原 義雄, 今村幸雄, 木村 正, 小山善之, 栗原 稔, 馬場 尚, 中尾 功, 仁井谷久暢, 小川一誠, 大榎泰亮, 斉藤達雄, 坂井保信, 坂野輝夫, 佐久間 昭, 高谷 治, 富永祐民, 横山正和: 固形がん化学療法効果増強の判定基準. *J Jpn Soc Cancer Ther* 21(5): 943-953, 1986
- 12) 松本恵一, 垣添忠生, 中神義三, 林 昭棟, 伊藤博, 小柳知彦, 坂下茂夫, 長山忠雄, 宮内武彦, 豊嶋 稔, 町田豊平, 小寺重行, 和田鉄郎, 安藤弘, 松島正浩, 河合恒雄, 腐塚 誠, 今村一男, 吉田英機, 檜垣昌夫, 穂坂昌彦, 窪田吉信, 古武敏彦, 三木恒治, 岡島英五郎, 平尾佳彦, 大園誠一郎, 大森弘之, 松村陽右, 高久史磨, 元吉和夫: 各種尿路性器癌における化学療法後の顆粒球減少に対する CSF-HU (ヒト尿由来コロニー刺激因子: P-100) の臨床使用成績. 泌尿 紀要 33: 972-982, 1987
- 13) Brounchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, Crowther D, Souza LM, Alton NK, Testa NG and Dexter TM: Phase I/II study of recombinant granulocyte colony-stimulating

factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer Br. J Cancer 56: 809-813, 1987

- 14) 高田 実, 福岡正博, 瀧藤伸英, 酒井直道, 劉震永, 益田典幸, 松井 薫, 根来俊一, 楠 洋

子, 螺良英郎: 肺癌患者の抗癌化学療法による白血球減少に対するムロクタシン, MDP-Lys (L18) の回復促進効果. 癌と化療, 15: 3095-3101, 1988

(1988年11月2日迅速掲載受付)